

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Leithoff)

P A T H O L O G I S C H - A N A T O M I S C H E
U N T E R S U C H U N G D E R R A T T E N L U N G E
U N D - N I E R E N A C H I N T E R M I T T I E R E N D E R
H Y P E R B A R E R O X Y G E N A T I O N

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
den Medizinischen Fachbereichen
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hans Crnkovic
aus Aussig/Elbe
Mainz 1975

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. Leithoff)

P A T H O L O G I S C H - A N A T O M I S C H E
U N T E R S U C H U N G D E R R A T T E N L U N G E
U N D - N I E R E N A C H I N T E R M I T T I E R E N D E R
H Y P E R B A R E R O X Y G E N A T I O N

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
den Medizinischen Fachbereichen
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hans Crnkovic
aus Aussig/Elbe
Mainz 1975



Fachbereichsdekan: Prof. Dr. P. Klein

Referent: Prof. Dr. G. Walther

Korreferent: Prof. Dr. H. Leithoff

- INHALTSVERZEICHNIS -

1. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG	3
1.1. Kurzer historischer Rückblick	3
1.2. Physiologie des Sauerstoffs	4
1.3. Toxizität des Sauerstoffs	5
1.3.1. Grenzen der Sauerstoffverträglichkeit	5
1.3.2. Wirkungsmechanismen der Schädigung	7
1.3.3. Schäden an den verschiedenen Organen	8
1.3.4. Schäden an Lunge und Niere	8
1.4. Fragestellung	9
2. MATERIAL und METHODE	10
2.1. Versuchstiere	10
2.2. Technische Versuchsanordnung	10
2.3. Durchführung der Versuche	11
2.4. Histologische Methoden	11
3. ERGEBNISSE	12
3.1. Ergebnisse an den HO-exponierten Tieren	12
3.1.1. Verhalten der Tiere	12
3.1.2. Sektionsbefunde	12
3.1.3. Mikroskopische Befunde	13
3.1.3.1. Histologische Befunde an der Lunge	13
3.1.3.2. Histologische Befunde an der Niere	15
3.2. Ergebnisse an den Kontrolltieren	19
4. DISKUSSION	25
4.1. Zusammenfassende Darstellung der Einzelergebnisse	25
4.2. Besprechung der Lungenbefunde	26
4.3. Besprechung der Nierenbefunde	29
4.4. Wechselwirkung zwischen Lunge und Niere	33
5. ZUSAMMENFASSUNG	36
6. LITERATURVERZEICHNIS	38



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG und FRAGESTELLUNG

Außer in der Raumfahrt, der Tiefseeforschung und Luftfahrtmedizin hat der Sauerstoff in einem immer größer werdenden Maße auch in die Therapie der verschiedensten Krankheitsbilder Eingang gefunden. Erinnert sei hier an die Verhütung der Caissonkrankheit (BEHNKE, DOWNEY, GENDEREN and WHAIT), die Therapie der Kohlenmonoxydvergiftung (SLUYTER), der Gasbrandinfektion (BOEREMA, BRUMMELKAMP et al., NEY, PANCHAL et al., WANDEL und SEEMANN) und an die Konservierung von Transplantationsorganen (PERRINS). Ebenso konnte der hyperbare Sauerstoff erfolgreich bei Gefäßverschlüssen (CAILLAR et al., ILLINGWORTH), Verbrennungen (HART et al., SMITH et al.), Erfrierungen (WARD et al.), Schockzuständen verschiedener Genese (McSHERRY et al., SHARP) und bei der Reanimation (HUTCHINSON and KERR, MATHE) eingesetzt werden.

Einer erfolgreichen Therapie sind jedoch durch die bei zunehmendem Sauerstoffpartialdruck und längerer Expositionszeit erhöhte Toxizität des Sauerstoffs Grenzen gesetzt (WELCH et al.). Eine optimale Oxygenierung unter Vermeidung einer Sauerstoffvergiftung ist nur durch die intermittierende Behandlung möglich (BOEREMA). Aber auch bei dieser Form der Anwendung sind Vergiftungserscheinungen beobachtet worden (LIEVEN et al.).

1.1. Kurzer historischer Rückblick

Schon kurz nach der Entdeckung des Sauerstoffs durch PRIESTLEY (1775) beschrieb LAVOISIER Veränderungen an der Lunge von Meeresschweinchen, die nach längerem Aufenthalt unter hoher Sauerstoffkonzentration gestorben waren.

Bei seinen Versuchen mit Ratten kam Paul BERT 1878 zu dem Ergebnis, daß Sauerstoff, sobald seine Menge im Blut 35 Vol% übersteigt, wie ein schnell tödliches Gift wirkt und zu

generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen führt, die der Epilepsie ähneln. BERT sah die Ursache dieser Krampfanfälle in einer Steigerung der Reizbarkeit des Zentralnervensystems.*

Lorrain SMITH berichtete 1899 von weiteren typischen Vergiftungserscheinungen an Mäusen, die nach Sauerstoffüberdruckbeatmung gestorben waren. Er stellte eine Hyperämie und entzündliche Veränderungen der Lunge fest.

Seit dieser Zeit sind die toxischen Wirkungen des hyperbaren Sauerstoffs Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Erinnert sei hier nur an die umfassenden Monographien von BEAN, HAUGAARD, PENROD.

1.2. Physiologie des Sauerstoffs

Die normale Luft enthält zu 21% Sauerstoff. Hinzu kommen 78% Stickstoff und als Spuren Edelgase, Kohlendioxyd (CO_2). Die Sauerstoffaufnahme von der Atemluft ins Blut vollzieht sich in den Alveolen. Von Bedeutung sind vor allem

1. die Differenz bzw. das Gefälle der Sauerstoffpartialdrucke.
2. die Durchblutung der Lunge
3. die Größe der Diffusionswiderstände

* 1. L'oxygène se comporte comme un poison rapidement mortel, lorsque sa quantité dans le sang artériel s'élève à environ 35 centimètres cubes par 100 centimètres cubes de liquide.
2. L'empoisonnement est caractérisé par des convulsions qui représentent, suivant l'intensité des accidents, les divers types du tétanos, de la strychnine, de l'acide phénique, de l'épilepsie, etc.
3. Ces accidents que calme le chloroforme sont dus à une exagération du pouvoir excito-moteur de la moelle épinière.

Die Sauerstoffaufnahme ins Blut ist nicht nur ein einfacher Diffusionsvorgang, sondern auch mit chemischen Reaktionen verknüpft. Im Blut ist der Sauerstoff teils physikalisch gelöst, teils chemisch gebunden. Entsprechend dem Henry-Dalton'schen Gesetz sind etwa 0,3 Vol% Sauerstoff physikalisch gelöst.

$$C = PO_2 \cdot \frac{\alpha}{760}$$

Wesentlich mehr, nämlich 21,4 Vol% Sauerstoff sind chemisch an das Hämoglobin gebunden.

Infolge des Gefälles der Sauerstoffdrucke (arteriell 95 mmHg, venös 40 mmHg) wird laufend Sauerstoff vom Blut in das Gewebe abgegeben. Der Kohlendioxidtransport erfolgt indessen umgekehrt vom Gewebe zur Alveole. Im einzelnen erfolgt er auf verschiedenem Wege:

1. 10% physikalisch gelöst
2. 45% chemisch gebunden als Bikarbonat im Plasma
3. 25% als Bikarbonat im Erythrozyten
4. 20% als Carbaminoverbindung an das Hämoglobin angelagert.

Eine stärkere Säuerung des Blutes wird bis zu einem gewissen Punkt (Pufferkapazität) von verschiedenen Puffersystemen aufgefangen. Die wichtigste Rolle spielt hierbei das Hämoglobin selbst. Dadurch, daß das oxydierte Hämoglobin bei der Desoxygenierung zu Hb an Azidität verliert, kann es die vermehrt frei werdenden H^+ -Ionen abfangen.

1.3. Toxizität des Sauerstoffs

1.3.1. Grenzen der Sauerstoffverträglichkeit

Die Sauerstofftoxizität nimmt mit höherem Partialdruck und längerer Expositionszeit zu. Bei Langzeitbeatmung sind toxische Symptome bei einem Sauerstoffpartialdruck über 455 mmHg zu erwarten. Bis zu einem Sauerstoffpartialdruck von 2 ata sind vorwiegend Symptome seitens des Respirationstraktes zu

beobachten (Lorrain SMITH). Höhere Sauerstoffpartialdrücke führen zu akuten Störungen des Zentralnervensystems (Paul BERT). Andere Autoren (WEIBEL, RUEKERT und MÜLLER) haben geringere Schadensgrenzen gefunden. Bei WEIBEL liegt die Grenze bei etwa 300 mmHg, RUEKERT und MÜLLER stellten an ihren Zellkulturen schon ab 228 mmHg toxische Wirkungen fest.

Bei noch höheren Sauerstoffpartialdrücken tritt die akute Sauerstoffintoxikation in sehr viel kürzeren Zeitabständen auf (s. Abb. 1).

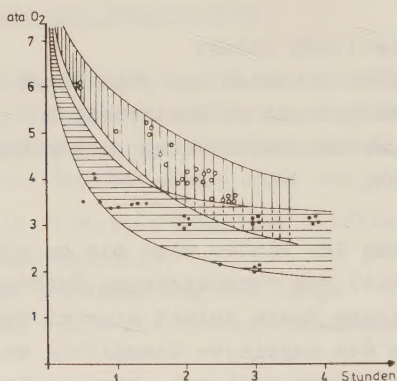


Abb. 1: Sauerstoffempfindlichkeit von Mensch und Ratte

Es wurde das Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen in Abhängigkeit von Sauerstoffüberdruck und Expositionszeit aufgetragen (nach LIEVEN et al.)
 —●— Für den Menschen ||| Für die Ratte

Aus der Darstellung ergibt sich, daß die Ratte gegenüber hyperbarem Sauerstoff resistenter ist als der Mensch.

1.3.2. Wirkungsmechanismen der Schädigung

Unter anderem bewirkt eine erhöhte Sauerstoffspannung auch eine Gefäßverengung der Arteriolen, Kapillaren und Venolen (LAMBERTSEN). Es kommt folglich zu einem erhöhten Widerstand im Lungenkreislauf (CROPP). Weiterhin ist durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck die Reduktion des Oxyhämoglobins zum Hämoglobin vermindert (BOHR-HALDANE-EFFEKT). Diese Vorgänge bewirken einen Anstieg von CO_2 und der Wasserstoffionenkonzentration im Gewebe (LAMBERTSEN). Überlagernd und verstärkend kommt hinzu, daß unter hohen Sauerstoffkonzentrationen eine Verminderung des Atemzeitvolumens beobachtet wird (CALDWELL et al.). Dieses beruht auf einer Schädigung des Glomus caroticum und auf einer herabgesetzten Erregbarkeit des Atemzentrums (BURGER). Die mangelhafte Kompensation durch die normalerweise mögliche vermehrte Abatmung von CO_2 ist hierdurch erklärt.

LIEVEN et al. haben an dem gleichen Untersuchungsmaterial festgestellt, daß es an der Ratte nach intermittierender hyperbarer Oxygenation zu einer deutlichen Abnahme des pH-Wertes, des Standardbikarbonats, des Basenüberschusses und der Pufferbase kommt. Dieses zeigt, daß es auch bei der intermittierenden hyperbaren Oxygenation zu einer metabolischen Acidose kommt.

Letztlich kommt es bei der Sauerstoffvergiftung zu einer allgemeinen und irreversiblen Schädigung der Zellatmung (BEAN). Der durch das Flavoprotein- Cytochromsystem vollzogene Elektronentransport, welcher für die Regeneration von ATP also für die Zellatmung große Bedeutung hat, ist unter hyperbaren Sauerstoffbedingungen blockiert (CHANCE et al.). Weiterhin wird die Enzymblockierung durch die pH Verschiebung, durch Umwandlung der Sulfhydrylgruppen (BOHR and BEAL, JAMIESON and BRENN) und durch die Bildung freier Radikale und Peroxyde verstärkt (MORGAN et al.). Diese biochemischen Veränderungen gehen den pathologischen Veränderungen der einzelnen Organe zum Teil voraus und laufen dann während der ganzen Schädigungsphase parallel.

1.3.3. Schäden an den verschiedenen Organen

Gegenstand der meisten Untersuchungen sind neben der Lunge das Zentralnervensystem (ZNS). Am ZNS werden Nekrosen der Ganglienzellen beschrieben und Krampfanfälle und Lähmungen beobachtet (ANTHONY, VALENTINE and GUTSCHE, BEAT, LIEVEN, ROTH, SCHNAKENBURG, YOUNG, ZIRKLE et al.).

Bei Untersuchungen des Herz-Kreislauf-Systems wurden Blutdrucksteigerung (STADIE et al.), Bradycardie (ANTHONY, STADIE et al., YOUNG) und Kapillarparalyse (OTTO und FRIDL) festgestellt.

Als Augenschädigung sind die retrolentale Fibroplasie beim Frühgeborenen (ASHTON et al., ROTH, SCHNAKENBURG, YOUNG) und Gesichtsfeldeinschränkungen beim Erwachsenen bekannt (ROTH, SCHNAKENBURG, WEIBEL).

Als Schädigungsfolge des Blutes werden Hämolyse (MENGEL and KANN, ROTH), Erniedrigung des HB-Gehaltes und der Erythrozytenzahl (ANTHONY, STADIE et al.) genannt. Wie schon erwähnt kommt es zu Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (LIEVEN et al.).

Auch an Hoden und Milz der Ratte wurden histochemische Störungen des Enzymmusters gefunden (BRANDT, ROLLSCHLICK), sowie an Herz, Leber und Niere (WALTHER).

1.3.4. Schäden an Lunge und Niere

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen an der Lunge unter Anwendung hoher Sauerstoffkonzentrationen sind wie bereits erwähnt schon seit der Jahrhundertwende bekannt. Sie bestehen in Form einer serofibrinösen Bronchopneumonie mit geringen leukozytären Beimengungen, die als apakterielle Reizungspneumonie gedeutet wurde (KÜHN und PICHOTKA).

Darüber hinaus besteht eine Störung des Kapillarkreislaufes (CEDERGREN et al., HAYEK, NASSERI et al., PERROD). Über eine starke Hyperämie, der eine Stase des Kapillarstromes mit intrakapillaren Agglutinationsthrombosen folgt, kommt es zu sogenannten hyalinen Bandbildungen an den Alveolarwänden (CEDERBERG et al., KÜHN und PICHOTKA). Morphologisch gleiche Veränderungen sind auch bei Grippe (FARBER and WILSON) und bei Phosgen- und Nitrogasvergiftungen zu sehen.

Regelmäßig sind an der Rattenlunge bei Sauerstoffvergiftung eine Verbreiterung des alveo-kapillaren Abstandes, Atelektasen und emphysematische Gebiete vorhanden (KÜHN und PICHOTKA, HAYEK). Ein weiterer hervorstechender Befund ist das interstitielle, perivasale und intraalveoläre Ödem (KÜHN und PICHOTKA, CEDERGREN et al., NASSERI et al. 1966).

An der Niere sind aus dem soweit zugänglichen Schrifttum histologische Untersuchungen bei intermittierender Sauerstoffbehandlung nicht bekannt.

1.4. Fragestellung

Da eine optimale Oxygenierung nur mit intermittierender Sauerstoffüberdruckbeatmung möglich ist und diese in der Therapie einen festen Platz hat, stellen sich folgende Fragen:

1. Treten nach mehreren Einzeldosen Schäden an Lunge und Niere auf und wann?
2. Wenn ja, sind diese Schädigungen schwerwiegend, reversibel oder irreversibel?
3. Bei der dominierenden Rolle, die Lunge und Niere im Säure-Basen-Haushalt spielen, interessiert, in welchem Umfang diese Organe in Bezug auf die bekannten Störungen im Säure-Basen-Haushalt ein histologisches Substrat erkennen lassen.

2. MATERIAL und METHODE

2.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen erfolgten an 55 männlichen Ratten vom Stamm Sprague-Dawley mit einem Körpergewicht von 200-220g. Die Tiere erhielten Standardfutter der Intermast GmbH und Wasser ad libitum. Es wurden folgende Tiergruppen gebildet:

- a) 40 Tiere unter hyperbarem Sauerstoff (OHP Tiere)
- b) 15 Tiere unter normobarer Luft (Normaltiere)

2.2. Technische Versuchsanordnung

Die Druckversuche wurden in einer Überdruckkammer der Firma Dräger (Typ: TD-1058-1) durchgeführt. Sie besteht aus Hauptkammer ($V = \text{ca. } 5 \text{ m}^3$) und Vorkammer ($V = \text{ca. } 3 \text{ m}^3$).

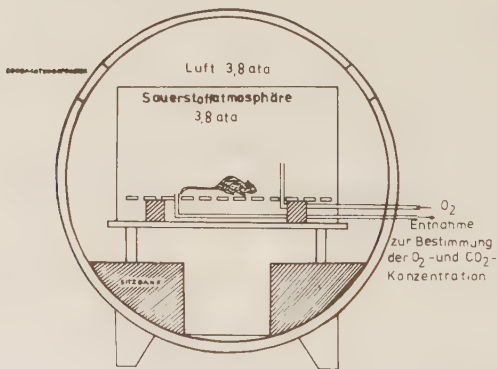


Abb. 2: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung während der hyperbaren Oxygenation.

Die OHP Tiere befanden sich in der Druckkammer unter einer Glasglocke, in die von unten kontinuierlich Sauerstoff eingelassen wurde, so daß Fremdgas weitgehend eliminiert werden konnten. Die Sauerstoffkonzentration wurde fortlaufend kontrolliert.

2.3. Durchführung der Versuche

40 OHP Tiere wurden 6 Kompressionsphasen zu je 2 Stunden bei 3,8 ata im Abstand von 6 Stunden ausgesetzt. Da die Tiere schon nach der 3. Kompression deutliche Intoxikationssymptome zeigten, wurde der Druck bei der 4. Kompression auf 2,8 ata herabgesetzt. Die Druckanstiegszeit betrug 5 Minuten. Die Dekompression erfolgte innerhalb 5 Minuten. Der Sauerstoffgehalt betrug 97% - 98%. Der Kohlendioxydgehalt wurde zwischen 0,01 und 0,02% gehalten. Die Temperatur schwankte zwischen 22 und 25 C.

Die 15 Normaltiere, die als Kontrollgruppe dienten, wurden unter den gleichen Bedingungen gehalten (gleiche Temperatur und gleiche Beleuchtung). Während der Kammerfahrten befanden sie sich in einem Käfig neben der Druckkammer.

Vor und nach den einzelnen Kammerfahrten (HO) wurden Tiere aus dem Versuch entnommen. Mit Rücksicht auf die Tagesrythmik wurde auch bei den 15 Normaltieren Wert darauf gelegt, daß die Verteilung zu den einzelnen Tageszeiten annähernd gleich ist. In Abb. 3 sind Kammerdruck, Anzahl der getöteten Tiere und Tageszeit übersichtlich dargestellt. Alle Ratten wurden in Luminalemarkose durch Funktion der Aorta abdominalis entblutet und danach obduziert.

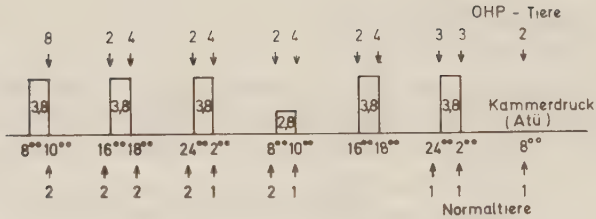


Abb. 3: Druckversuche und Verteilung der Tiere.

Die Abbildung zeigt die Druckminderung von 3,8 auf 2,8 Ata der 4. HO und die Anzahl der zu den jeweiligen Zeitpunkten aus dem Versuch herausgenommenen Normal- und OHP - Tiere.

2.4. Histologische Methoden

Die zur histologischen Untersuchung vorgesehenen Organteile wurden in 4% igem neutralem gepuffertem Formalin fixiert und folgende Färbungen angefertigt: Hämatoxylin-Eosin, Sudan III, Färbung nach Goldner, Fibrinfärbung nach Weigert. Es wurde nach den üblichen Methoden verfahren:

3. E R G E B N I S S E

3.1. Ergebnisse an den HO-exponierten Tieren

3.1.1. Verhalten der Tiere

Während der 1. und 2. hyperbaren Oxygenation (HO) machten die Tiere einen normalen Eindruck und zeigten keinerlei Vergiftungserscheinungen.

Im Verlauf der 3. HO traten nach und nach bei der Mehrzahl der Tiere tonisch-klonische Krämpfe und eine erschwerte und vertiefte Atmung auf. Einige von ihnen zeigten nach dem Krampfanfall neurologische Ausfallerscheinungen in Form von schlaffen Lähmungen an den hinteren Extremitäten. Es bestand eine Reizung der Mund- und Nasenschleimhäute mit Sekretaustritt.

Da 3 Tiere gestorben waren, wurde während der 4. HO der Druck auf 2,8 ata herabgesetzt. Nur 3 (ca. 15%) der sich noch im Versuch befindlichen Tiere zeigten hierbei Vergiftungserscheinungen in Form von generalisierten Krampfanfällen.

Bei der 5. und 6. HO bekamen fast alle Tiere einen schweren Krampfanfall mit der typisch schweren Atmung und anschließenden Lähmungserscheinungen. Auffällig war die Hyperreflexie bei einigen Tieren. Bei Berührung sprangen sie wie Springmäuse oder gerieten in einen ca. 10 Sekunden andauernden Streckkrampf.

3.1.2. Sektionsbefunde

Auffällig ist, daß die pathologisch-anatomischen Befunde bei den Tieren in gleicher Art und Schwere vorhanden sind, obwohl bei der Beobachtung nicht alle Tiere eine gleichschwere Intoxikation erkennen ließen. Ganz vereinzelt zeigte die Lunge kleinste

geblähte Bezirke und über alle Lungenlappen verteilt stellenweise zu größeren Herden zusammengeflossene atelektatische Bezirke. Dieser Befund ist insgesamt jedoch nicht einheitlich. Atelektasen ganzer Lungenlappen wurden nicht beobachtet. Der Blutgehalt war wechselnd, jedoch waren die Lungen in der Gesamtheit keinesfalls hochgradig akut gestaut. An der Niere fand sich dagegen eine stärkere akute Blutstauung.

3.1.3. Mikroskopische Befunde

3.1.3.1. Histologische Befunde an der Lunge

1. HO Exposition

Einige kleinere Gebiete zeigen leicht verdickte Septen. Daneben sind außerdem kleine Regionen auszumachen, deren Septen etwas angezogen und dünner erscheinen. Bei einigen wenigen Alveolarwänden, die eingezogen sind, lassen die Bruchenden keulenförmig Verdickungen erkennen.

2. HO Exposition (s. Abb. 4, 5, 6)

Neben normalen Septen fallen in der Überzahl leicht verdickte Septen auf. Die Alveolarsepten zeigen eine geringe leukozytäre Infiltrierung, größere zusammenhängende Gebiete erscheinen atelektatisch. Die para- und peribronchialen Lymphknoten sind leicht vergrößert. Einige Regionen kleinerer Größenordnung (2-4 fache Alveolarbreite) lassen alveolare Zerreißungen erkennen mit Austritt von Erythrozyten in die Alveolarlumina. Es besteht eine mäßig ausgebildete Hyperämie. Bei weiterer Differenzierung zeigt sich, daß die Hyperämie bei den Kapillaren und Präkapillaren stärker ausgeprägt ist als bei den übrigen Gefäßen.

3. HO Exposition (s. Abb. 7)

Hier überwiegen die geblähten und erweiterten Alveolen gegenüber den Abschnitten der Lunge, die verbreiterte Septen oder atelektatische Gebiete zeigen. Die verbreiterten Septen weisen eine geringgradige leukozytäre Infiltration auf. Die peribronchialen Lymphknoten sind vergrößert. An den meisten Gefäßen sind leichte perivasale Ödeme vorhanden. Es lassen sich eine mäßige Hyperämie der größeren Gefäße und eine etwas stärkere Hyperämie der Kapillaren und Präkapillaren beobachten. Auch die Septen zeigen sich, soweit es sich nicht um geblähte Alveolen handelt, hyperämisch.

4. HO Exposition

Stellenweise sind die Septen jetzt stärker verbreitert. Hier ist auch die Leukozyteninfiltration stärker ausgeprägt. Perivasale Ödeme sind deutlich auszumachen. Streckenweise sind die Alveolarsepten starker geschädigt (Alveolarzerreißen) und zeigen keulenförmig in die Alveolarlichtung hineinragende Enden zerrissener Alveolarsepten. Diese erscheinen am Endstück eingerollt.

5. HO Exposition

Die Lungen dieser Gruppen zeigen ein sehr unregelmäßiges Bild. Bronchopneumonische Herdanteile stellen sich ab mit atelektatischen Abschnitten und Abschnitten, die mittelgradig bis stark verbreiterte Septen aufweisen. Perivasale Ödeme sind ebenfalls in dieser Ausprägung vorhanden. An der Innenseite der Wand der großen und mittelgroßen Bronchien kommt es öfteren eine schwach eosinophile gefärbte Substanz zur Darstellung.

6. HO Exposition (s. Abb. 8, 9)

Man erkennt stark ausgeprägte emphysematische Veränderungen. Andererseits sind noch größere Regionen mit mittelstark verbreiterten Septen und atelektatische Gebiete zu erkennen. In der Lichtung der stark geblähten Alveolen trifft man häufig freistehende Alveolarwände mit keulenförmig verdickten und eingerollten Enden an. Die Leukozyteninfiltration bei den verbreiterten Septen und die Vergrößerung der peribronchialen Lymphknoten sind im gleichen Ausmaß wie in der vorangehenden Gruppe vorhanden. Bei größeren Bronchien ist eine submuköse Lymphozyteninfiltration nachweisbar. Einige Bronchial- und Alveolarlumina (vornehmlich subpleural) enthalten eine schwach eosinophile Substanz. In den mit eosinophiler Substanz gefüllten Alveolar- und Bronchiallumina sind oft freie Erythrozyten anzutreffen. Die perivasalen Ödeme sind in starker Ausprägung vorhanden. Es ist eine geringe bis mittelstarke Hyperämie der Kapillaren und der kleinen Arterien auszumachen.

3. 1. 3. 2. Histologische Befunde an der Niere

1. HO Exposition

In der Übersichtsvergrößerung sind keine Änderungen zu erkennen. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß zahlreiche Tubuli contorti verwaschene Zellgrenzen zeigen. Glomerulus und Kapsel selbst zeigen keine Veränderungen. Die Nierenrinde ist leicht hyperämisch. Bei stärkerer Vergrößerung lassen sich folgende Befunde erheben: sämtliche arteriellen Gefäße, zahlreiche Kapillaren und die Glomerulusschlingen sind schwach hyperämisch. Diese eben genannten Befunde sind in der Nähe der Nierenkapsel nicht oder in schwächerem Ausmaß vorhanden. Neben den sich schwach fibrinpositiv darstellenden Kapillarausschnitten erkennt man, daß einige Tubulusepithelien vornehmlich basal schwach fibrinpositiv sind. Die Glomerulusschlingen sind in geringem Ausmaß mit fibrinpositiver Substanz gefüllt.

2. HO Exposition

Die Zellgrenzen der Tubulusepithelien sind gróßtenteils verschwommen und die Zellkerne pyknotisch und hyperchromatisch. Die Lumina der Tubuli contorti 1. und 2. Ordnung sind durch Schwellung der Epithelzellen fast regelmáßig obliteriert. Es bestehen schwach bis mittelgradig ausgeprágte perivasale und peritubuläre Ödeme. Die Nierenrinde zeigt eine mittelstark (bei einem Tier eine starke) ausgebildete Hyperämie. Das Gebiet nahe der Nierenkapsel ist kaum hyperämisch. Am Nierenmark sind hyperämische Veränderungen nicht zu erkennen. Neben der kapillären und glomerulären Hyperämie ist hauptsächlich die venöse Hyperämie stark ausgeprágt. Das gesamte Nierenmark ist fibrinnegativ. In der Nierenrinde erkennt man zum Teil Tubuli contorti 1. und 2. Ordnung, die an der Wandinnen-seite schwach bis mittelstark fibrinpositive Auflagerungen haben. Auch ein großer Teil der Kapillarendothelschlingen der Glomeruli stellt sich fibrinpositiv dar, jedoch weniger ausgeprágt als die Tubuli contorti.

3. HO Exposition (s. Abb. 10)

In der Übersichtsvergrößerung zeigt die Nierenrinde über große Strecken ein verschwommenes Bild. Die Zellgrenzen der Tubuli contorti 1. und 2. Ordnung erscheinen verwaschen. Die Lumina der Tubuli contorti sind fast vollständig obliteriert. Zahlreiche Tubuli contorti, die noch ein Lumen besitzen, weisen einen beginnenden nekrotischen Untergang des Tubulusepithels auf. Die Bowman'sche Kapsel ist bei den meisten Glomeruli leicht verdickt. Es bestehen perivasale Ödeme mittleren Grades. Das Nierenmark zeigt sich leicht ödematós verändert. Die wenigen noch verbliebenen Lichtungen der Tubuli contorti sind oft von einer eosinophil anfärbbaren Substanz ausgefüllt. In der Übersichtsvergrößerung erkennt man eine leicht bis mittelstark ausgebildete Hyperämie der Nierenrinde und eine schwache Hyperämie des Nierenmarkes. Die Hyperämie zeigt hier ein gleichförmiges Bild als bei den Tieren der vorigen Schädigungsgruppe.

Es sind gleichmäßig hyperämisch: das Interstitium, die Glomeruli, die kleinen und mittleren Venen. Vereinzelt befinden sich freie Erythrozyten im Kapselraum der Glomeruli. Die Tubulusepithelien zeigen zum Teil in der HE Färbung eine rote bis rotbraune Granulierung, die zur Zellbasis hin stärker wird. Das Gebiet nahe der Nierenkapsel ist, wie bei den vorangegangenen geschädigten Tieren, nicht oder kaum verändert. Bei der Fettfärbung ist kein Befund zu erheben. Die Kapillarendothelschlingen der Glomeruli zeigen sich in den meisten Fällen schwach bis mittelstark fibrinpositiv. In der Nierenrinde fallen einige Tubulusepithellichtungen auf, die eine rote bis violette fibrinpositive Füllung aufweisen. Auch an mehreren Überleitungsstücken von dem Übergang Nierenrinde zum Nierenmark sieht man, daß die Lichtungen der Überleitungsstücke mit hellroter, homogener, fibrinpositiver Substanz gefüllt sind.

4. HO Exposition

In der Übersichtsvergrößerung erkennt man, daß die Schädigung der Nierenrinde weiterhin zugenommen hat. Die Lumina der Tubuli contorti sind stark eingeengt bzw. nicht mehr erkennbar. Es bestehen perivasale Ödeme. Auch das Nierenmark ist leicht bis mittelstark ödematös verändert. Die Bowman'sche Kapsel der meisten Glomeruli ist leicht bis mittelstark verdickt. Bei einigen Glomeruli zeigt sich die Bowman'sche Kapsel etwas zahlreicher und mit leichten bzw. dünnen, sich glasig darstellenden Auflagerungen. Mehrere Tubulusepithelien weisen stärkeren nekrotischen Zerfall auf. Die Lichtungen sind von spitzen Ausläufern, den noch bestehenden Zellresten, begrenzt. Einige Lichtungen der Tubuli contorti und der Sammelrohre sind von schwach eosinophiler, homogener Substanz ausgefüllt. An den Sammelrohren und Überleitungsstücken sieht man jetzt vermehrt das Bild einer trüben Schwellung, kaum jedoch einmal nekrotische Veränderungen. Das Nierenmark ist nur leicht hyperämisch. In der Nierenrinde erkennt man häufig erweiterte

prall mit Blut gefüllte kleinere Venen. Auch die meisten Kapillaren des Interstitiums sind stark hyperämisch. Es besteht eine mittelstarke Hyperämie der Nierenrinde. Das Tubulusepithel zeigt zum größten Teil die schon vorher beschriebene Granulierung. Die Kapillarendothelschlingen der Glomeruli erscheinen deutlich hyperämisch. Die Wand der meisten Glomerulusschlingen ist fibrinpositiv. Beim Übergang vom Nierenmark zur Nierenrinde sieht man einige mit leuchtend roter bis violetter Substanz gefüllte Tubulus- und Sammelrohrlichtungen.

5. HO Exposition

Im Vergleich zu den beiden vorhergehenden Schädigungsgruppen sind in der Nierenrinde weniger Tubuluslichtungen obliteriert. Das Tubulusepithel zeigt vorwiegend nekrotische Veränderungen. Dadurch erscheinen die Lumina größer als in den vorhergehenden Schädigungsgruppen. Die übriggebliebenen Tubulusepithelien bzw. deren nekrotische Reste sind relativ oft mit neutrophilen Granulozyten besetzt. Auch im Sammelrohrepithel finden sich neutrophile Granulozyten. Die Veränderungen an den Sammelrohren und Überleitungsstücken im Sinne einer trüben Schwellung zeigen nun auch hier vermehrt den Übergang in die Nekrose. Die Bowman'sche Kapsel der Glomeruli ist überall verdickt. Im freien Kapselraum der Glomeruli erkennt man eine schwach eosinophile, glasige Substanz, die oft den ganzen Kapselraum ausfüllt. Es bestehen ausgeprägte perivasale Ödeme. In den Epithelien des Nierenmarkes sind häufiger als in den vorhergehenden Schädigungsgruppen neutrophile Granulozyten zu beobachten. In der Übersichtsvergrößerung sieht man eine mittelstark ausgeprägte Hyperämie. Das Nierenmark ist leicht hyperämisch. Bei stärkerer Vergrößerung kann man differenzieren: schwache Hyperämie der Glomerulusschlingen und der interstitiellen Gefäße, stärkere Hyperämie der kleineren und der mittleren Venen. Die rotbraune, fein bis mittelkörnige Granulierung der Tubulusepithelien (von basal bis apikal, abnehmend) kommt hier etwas schwächer zur Darstellung als in der

vorhergehenden Schädigungsgruppe. Die Innenwand der Kapillarendothelschlingen der Glomeruli ist größtenteils schwach fibrinpositiv. Einige Überleitungsstücke und Sammelrohre im Gebiet der Markkrindengrenze sind mit fibrinpositiver Substanz gefüllt.

6. HO Exposition (s. Abb. 11)

Die Tubulusepithelien, Sammelrohre und Überleitungsstücke sind nekrotisch verändert. Die noch verbliebenen nicht zerstörten Zellen zeigen das Bild einer trüben Schwellung. Die Reste der zerstörten Zellen (speziell der Tubulusepithelzellen) sind dicht mit neutrophilen Granulozyten besetzt. Das Sammelrohr-epithel ist ebenfalls häufig mit neutrophilen Granulozyten infiltriert. Es bestehen starke perivasale Ödeme. Im freien Kapselraum der Glomeruli trifft man eine glasige, eosinophile Substanz an. Die Bowman'sche Kapsel ist meistens deutlich verdickt. Die Niere zeigt in der Übersichtsvergrößerung eine ausgeprägte Hyperämie. Die Gegend des Nierenmarkes ist weniger stark hyperämisch. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man eine schwächere Hyperämie der Endothelschlingen der Glomeruli und eine stärkere Hyperämie der kleinen und mittleren Venen. Die fein bis mittelkörnig rotbraune Granulierung der Tubulusepithelien kommt hier wieder etwas deutlicher zum Vorschein. Sämtliche Glomerulusschlingen zeigen auf das Endothel aufgelagert fibrinpositive Substanz. Mehrere Überleitungsstücke und Sammelrohre im Gebiet der Markkrindengrenze weisen ebenfalls an ihren Innenwänden fibrinpositive Auflagerungen auf.

3.2. Ergebnisse an den Kontrolltieren

Die Kontrolltiere verhielten sich während des gesamten Versuches unauffällig. Sowohl die Sektionsbefunde als auch die histologischen Untersuchungen ergaben keine krankhaften Veränderungen. Die großen parenchymatösen Organe erschienen etwas blaß. Mikroskopisch zeigte sich eine relative Blutleere der großen Gefäßanschnitte.

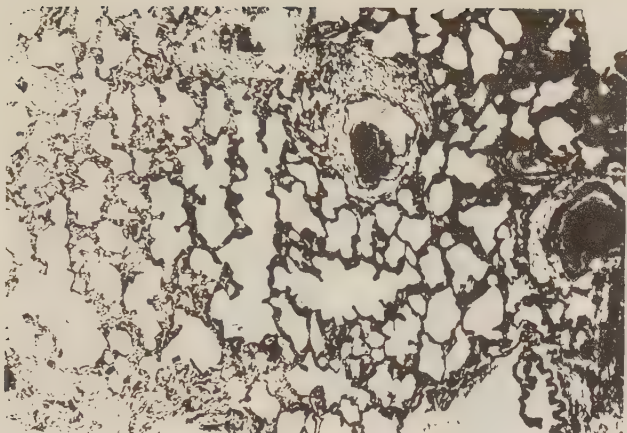


Abb. 4: Rattenlunge nach der 2. HO Exposition.

Vergrößerung: 150 fach. HE Färbung.

Deutlich zu erkennen sind hier die perivasalen Ödeme und eine beginnende Septenverbreiterung.

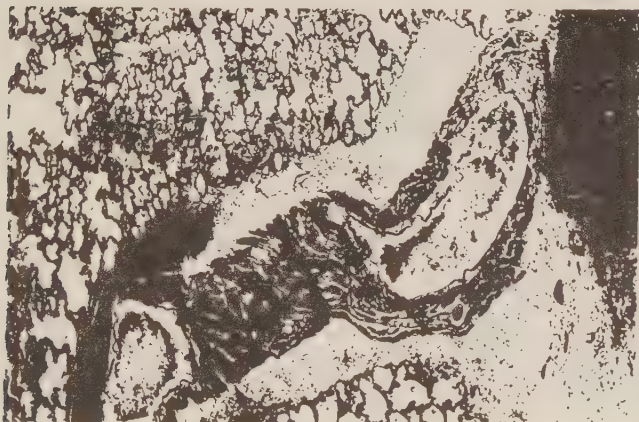


Abb. 5: Rattenlunge nach der 2. HO Exposition.

Übersichtsvergrößerung: 60 fach. HE Färbung.

Man erkennt neben einem vergrößerten peribronchialen Lymphknoten ein deutlich ausgeprägtes perivasaes Ödem.

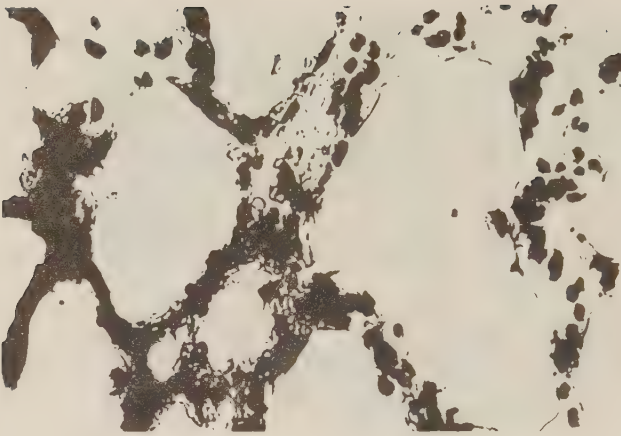


Abb. 6: Rattenlunge nach der 2. HO Exposition.

Vergrößerung: 450 fach. HE Färbung

Man sieht hier die mäßige Septenverbreiterung mit Zellinfiltration der Alveolarsepten.

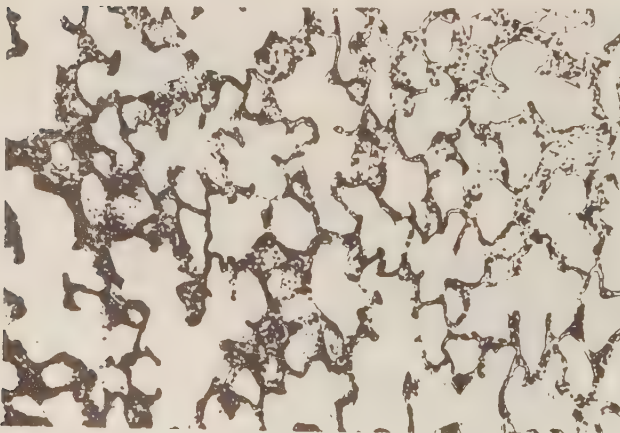


Abb. 7: Rattenlunge nach der 3. HO Exposition.

Vergrößerung: 150fach. HE Färbung.

Teils deutlich sichtbare Septenverbreiterung mit vermehrter Zellinfiltration.

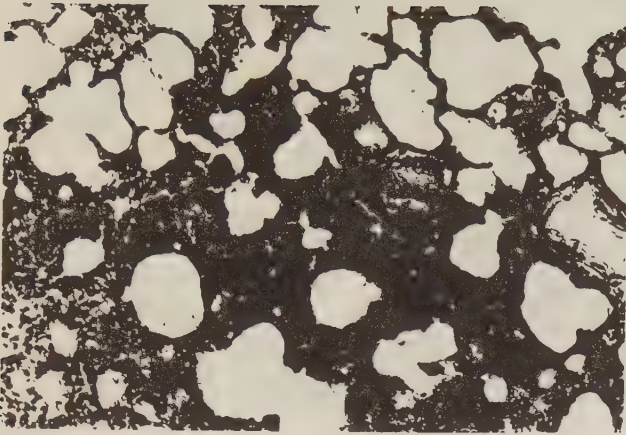


Abb. 8: Rattenlunge nach der 6. HO Exposition.

Vergrößerung: 250 fach. HE Färbung.

Fast alle hier dargestellten Septen sind deutlich verbreitert und vermehrt mit Zellen besetzt.

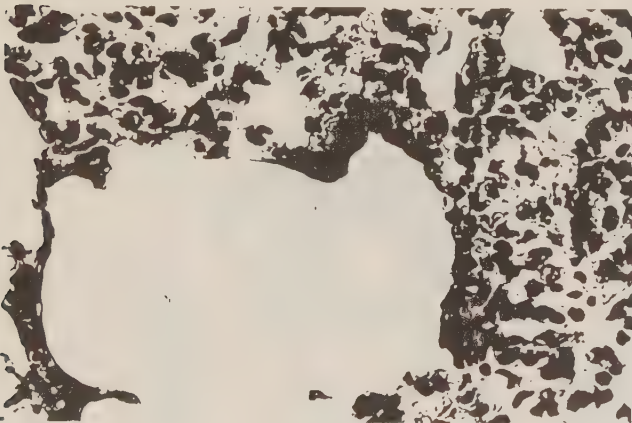


Abb. 9: Rattenlunge nach der 6. HO Exposition.

Vergrößerung: 450 fach. HE Färbung.

Diese Abbildung zeigt einen vergrößerten Ausschnitt der Abbildung 7 mit der dichten Zellinfiltration der Alveolarsepten.

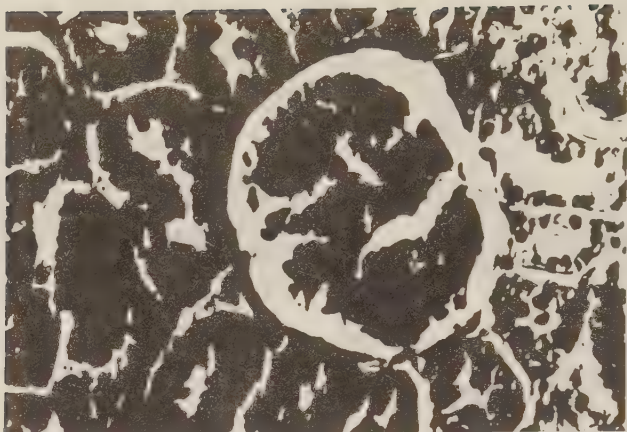


Abb. 10: Rattenniere nach der 3. HO Exposition.

Vergrößerung: 450 fach. HE Färbung.

Zu erkennen sind Veränderungen im Sinne einer trüben Schwellung der Tubulusepithelien: Pyknose, Hyperkeratose und verwaschene Zellgrenzen.

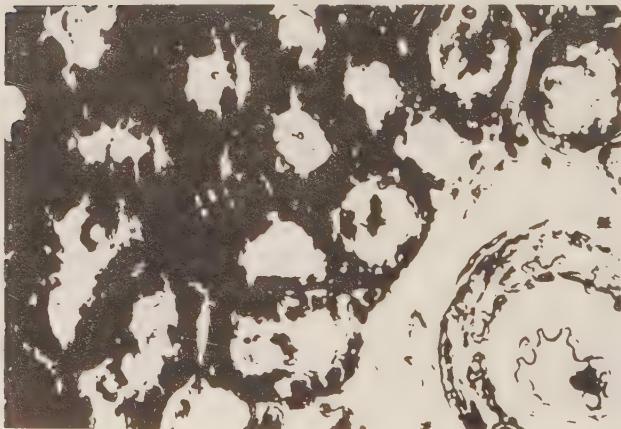


Abb. 11: Rattenniere nach der 6. HO Exposition.

Vergrößerung: 450 fach. Färbung nach Goldner.

Diese Abbildung zeigt die Ablagerung zwischen Gefäßwand und übrigen Gewebe. Die Ablagerungen sind z. T. homogen (Ödem) z. T. fädig (Fibrin).

4. DISKUSSION

4.1. Zusammenfassende Darstellung der Einzelergebnisse

An der Lunge kommt es zu einer wechselnd stark ausgeprägten Hyperämie des kapillären und präkapillären Stromgebietes. Schon nach der 2. Kompressionsphase sind eine Verdickung der Alveolarsepten und perivasale Ödeme zu erkennen. Daneben ist vornehmlich nach der 3. Kompressionsphase eine stärkere Leukozytenansammlung in den Alveolarsepten zu sehen, die mit einer Vergrößerung der peribronchialen Lymphknoten einhergeht. Emphysematische und atelektatische Veränderungen kommen nebeneinander vor und lassen nach der 4. Kompressionsphase eine Zunahme erkennen. Für alle Tiere ist zu bemerken, daß die atelektatischen Gebiete in Bezug auf die betroffene Fläche im allgemeinen größer sind. Ein intra-alveoläres Ödem ist vereinzelt nur nach der 5. und 6. Kompression zu erkennen. Es ist subpleural gelegen und von geringer Ausdehnung.

An der Niere kommt bereits nach der 1. Kompressionsphase eine Hyperämie, besonders des Gebietes der Nierenrinde, zur Beobachtung. Die Gebiete des Nierenmarkes werden deutlich erst nach der 3. Kompressionsphase von den hyperämischen Veränderungen betroffen. Die Epithelien der Tubuli contorti 1. und 2. Ordnung zeigen eine Schwellung und kuppenförmige Begrenzung sowie leichte Körnelung des Cytoplasmas. Die Kerne lassen eine Pyknose und Hyperchromatie erkennen. Die Sammelrohre und Überleitungsstücke werden erst nach der 3. Kompression davon betroffen. Mit dem Übergang dieser Veränderungen an den Tubulusepithelien in die Nekrose findet man auch vermehrt Eiweißablagerungen an der Bowman'schen Kapsel. Eiweiß in den Lumina der Tubulus- und Sammelrohrepithelien, und Eiweiß in Form rotbrauner Granulationen an der Basis bereits nekrotisch veränderter Tubulusepithelzellen. Eine Zunahme der leukozytären Infiltration ist im Gefolge an die jeweils von der Nekrose betroffenen Epithelien der Niere zu beobachten.

Die nicht behandelten Tiere wiesen keine pathologischen Veränderungen auf. Die Blässe der großen parenchymatösen Organe sowie die mikroskopisch gefundene Blutleere der großen Gefäßanschnitte ist im Rahmen des akuten Verblutungstodes erklärt.

4.2. Besprechung der Lungenbefunde

Schädigungen der Lunge müssen diese in der Erfüllung ihrer Funktion, einen ausreichenden Gasaustausch zu ermöglichen, behindern. Pathohistologisch gibt es in der vorliegenden Untersuchung eine ganze Reihe von Veränderungen, die dazu geeignet sind, den normalen Gasaustausch zu erschweren.

Da ist zunächst die schon nach der 1. HO Exposition auftretende leichte Verdickung der Alveolarsepten zu nennen, die dadurch ein größeres Diffusionshindernis darstellt. HAYEK fand, daß beim Meerschweinchen die Alveolarepithelzellen bei verschiedenem Sauerstoffangebot unterschiedliche Formen annehmen. Bei reichlichem Sauerstoffangebot breitet die Alveolarepithelzelle membranartige Fortsätze über die Kapillaren aus, während bei Sauerstoffmangel die Zellen ihre Fortsätze zurückziehen und sich abkugeln. Inwieweit dieser Mechanismus bei dem hier untersuchten Material eine Rolle spielt, ist an dieser Stelle nicht mit Sicherheit zu sagen.

Auf jeden Fall ist bei der Alveolarseptenverbreiterung neben der Verdickung der Alveolarzellen selbst durch Bildung der kubischen Epithelzellen (NASSERI et al. 1966) die Ausbildung eines interstitiellen Ödems beteiligt (KÜHN und FICHOTKA). Dieses zeigt sich auch als perivaskuläres Ödem, welches bei den letzten HO Expositionen stark ausgeprägt ist. Das interstitielle und perivaskuläre Ödem wird von einigen Autoren für die Engstellung der Arteriolen und Kapillaren verantwortlich gemacht (NASSERI et al. 1966), indem die Gefäße sozusagen von außen komprimiert werden. Dagegen steht aber die Meinung anderer, die die Ursache der Gefäßverengung in einem direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur sehen (GUYTON et al.). Die direkte Wirkung des Sauerstoffs auf die Gefäße, also das Entstehen einer Vasokonstriktion, sowohl in vivo als auch in vitro, wurde bereits nachgewiesen (BERGOFISKY und BERTUN, BERNE,

CARRIER et al., GUYTON et al., LAMBERTSEN). Da die beiden Meinungen sich durchaus nicht widersprechen, ist es wahrscheinlich, daß die primäre aktive Valokonstriktion in späteren Schädigungsstadien durch das perivasale und interstitielle Ödem von außen her noch verstärkt bzw. abgelöst wird.

Die Bronchopneumonie, die als abakterielle Reizungspneumonie gedeutet wurde (KÜHN und PICHOTKA), kann bestätigt werden, da alle Kontrolltiere gesund waren.

Ein bemerkenswerter Befund ist, daß schon nach der 1. HO Exposition Atelektasen auftreten, die durch Verminderung der aktiven Oberfläche den Gasaustausch behindern können. Eine ähnliche herdförmige Anordnung ist auch bei der Phosgenvergiftung bekannt. Man deutete dieses als Folge reflektorischer Spasmen der Bronchien durch direkten Reiz des Gases (KÜHN und PICHOTKA). Neuere Untersuchungen zeigen, daß die Belüftung der Lungen lobulär abwechselt, daß also die Phosgenvergiftung den Zustand der Alveolenfüllung bei den jeweiligen Atemzügen anzeigt. Da die Sauerstoffvergiftung an sich kein solcher akuter Vorgang wie die Phosgenvergiftung ist, dürften Zeitunterschiede in der Größenordnung eines Atemzuges nicht die deutlichen Unterschiede der Schädigung erklären. KÜHN und PICHOTKA vermuten, daß sich die Belüftung bestimmter Alveolarregionen nicht im Wechsel von Atemzügen sondern in weit größeren Zeitabständen vollzieht.

Dem Entstehungsmechanismus der Atelektasenbildung bei hyperbarem Sauerstoff sind verschiedene Autoren nachgegangen (CLEMENTS et al., MORGAN et al.). Normalerweise sind die Alveolen mit einer Substanz ausgekleidet, die dazu dient, die Oberflächenspannung der Alveolen und damit ihre Tendenz bei vermindertem Alveolarvolumen zu kollabieren, niedrig zu halten. Dieser "Surfactant" ist ein Lipoprotein. Die einzelnen Komponente sind:

1. ungesättigte Phospholipide, die für die niedrige Oberflächenspannung verantwortlich sind.
2. Ein Lipid, das die Phospholipide gegen Oxydation schützen soll.
3. Ein Protein, das den beiden Lipiden als Gerüst dient.

Der hyperbare Sauerstoff zerstört durch Bildung von Peroxyden und freien Radikalen, die mit Enzymsystemen und dem Nukleinsäurestoffwechsel interferieren, den Lipidoberflächenfilm (AVERY and SAID, CLEMENTS et al., GERSCHMAN et al., GILDER and McSHERRY, PATTLE). Infolge der nun ansteigenden Oberflächenspannung kommt es bei abnehmendem Alveolarvolumen zunehmend zur Entstehung von Atelektasen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen (NASSERI et al. 1967) haben ergeben, daß es unter Einwirkung von hyperbarem Sauerstoff (2-4 ata nach 2-6 Stunden) zur Ausbildung von Atelektasen und zu einer Schwellung der Mitochondrien kommt. Degenerative endoplasmatische Reticulumveränderungen der Fibrozyten, Nischenzellen und Makrophagen erkennt man erst bei 3 und 4 ata.

Ein prophylaktisch wirkender Schutzstoff müßte somit ein spezifisches Antioxydans für ungesättigte Fettsäuren und unspezifische Antioxydantien enthalten. Vitamin E zusammen mit Glutation erfüllt z.B. diese Schutzfunktion. Noch wichtiger ist dieser Effekt am Zentralnervensystem und im Blut (BROOKS-BY et al., KANN et al., ZIRKLE et al.). Die Schwelle bei der es unter OHP bei Gabe von Vitamin E und Glutathion zu Krampfanfällen und Hämolyse kommt, ist merklich heraufgesetzt.

Die von mehreren Autoren (CEDERBERG et al., KÜHN und PICHOTKA, LIEBEGOTT) beschriebenen hyalinen Membranen sind an dem hier untersuchten Material nicht zu erkennen. Dieses hängt jedoch anscheinend mit der kürzeren Expositionszeit und dem insgesamt niedrigeren pO_2 zusammen (FARBER and WILSON, KÜHN und PICHOTKA, ROBINSON et al.). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Untersuchung berichten NASSERI et al. (bei Ratten, die einer

vergleichbaren Dosis ausgesetzt waren), daß zusammen mit einer mäßigen Hyperämie das interstitielle Ödem im Vordergrund steht. Auch die in dieser Untersuchung erkennbare schwache Ausbildung des intraalveolären (1-2 fache Alveolarbreite, subpleural gelegen, bei der 5. und 6. HO Exposition) Ödem stimmt mit Untersuchungen einiger Autoren (NASSERI et al. 1966, LUFT) überein. NASSERI et al. stellten einen Zusammenhang zwischen interstitiellem Ödem und Hirnödem fest. Solange es nur zu einem interstitiellem Ödem kommt, steigt das Hirngewicht, bzw. die Schwere des Hirnödems stetig (die Folge sind Konvulsionen), während bei Ausbildung eines intraalveolären Ödems das Hirnödem und damit die Konvulsionen wieder abnehmen. Bei den hier untersuchten Tieren bestanden bis zur letzten HO Exposition starke Konvulsionen (s. Verhalten der Tiere).

Es ist nicht mit Sicherheit zu klären, ob die neben den Atelektasen in meistens gleich starkem Ausmaß bestehenden emphysematischen Veränderungen eine kompensatorische Maßnahme des Organismus darstellten oder ob sie durch eine Schädigung der elastischen Fasern hervorgerufen werden. Die Alveolarzerreibungen halten sich im Verhältnis zu der Gesamtfläche der Überblähten Bezirke durchaus im Rahmen. Die Fettembolie der Lunge bei 3 ata, über die SUNSHIK und SHIM berichtet haben, kann hier nicht bestätigt werden. Zu erwähnen ist, daß SUNSHIK und SHIM ihre Versuche an Kaninchen gemacht haben und eine Ausschleusungszeit von 2 Minuten statt einer von 5 Minuten angewandt haben.

4.3. Besprechung der Nierenbefunde

Die ersten Veränderungen an der Niere sind eine Hyperämie (bei der die Nierenrinde stärker als das Nierenmark betroffen ist) und eine trübe Schwellung der Tubulusepithelien. Eine Differenzierung in Bezug auf Lokalisation, Ausmaß der Schädigung und zeitlichen Ablauf, ließ sich zwischen Tubulusepithel 1. und 2.

Ordnung nicht vornehmen. Dieses legt die Vermutung nahe, daß entweder die Tubuli contorti 1. und 2. Ordnung gleichzeitig einer Schädigung unterliegen oder die Zeitunterschiede einer Aufeinanderfolge gering sind. Daß die trübe Schwellung der Tubulusepithelien bereits eine erhebliche Behinderung der Nierenfunktion nach sich zieht, ist bekannt. Die aktiven Transportvorgänge der Niere wie Resorption und Sekretion werden je nach Ausdehnung (Zahl der betroffenen Tubulusepithelien) und dem Schweregrad der Schädigung (Dauer und Ausmaß der trüben Schwellung) behindert oder blockiert.

Diese ersten Veränderungen, die Hyperämie und die trübe Schwellung, (wenn sie nicht zu lange besteht), sind reversibel. Interessant hierzu sind die Untersuchungen von v. LIEVEN et al., die am gleichen Versuchsmaterial Untersuchungen des pH-Wertes, des Standardbikarbonats und der Pufferbase vornahmen. Hieraus ist zu ersehen, daß es schon nach der 3. HO Exposition zu einer deutlichen Abnahme des pH-Wertes, des Standardbikarbonats, des Basenüberschusses und der Pufferbase kommt (s. Abb. 12). LIEVEN et al. vermuten, daß es eine Vorschädigung geben müßte, da es nach zwei normal verlaufenden Kompressionsphasen (normal in Bezug auf Säure-Basen-Haushalt) erst nach der 3. HO Phase zu den erwähnten Verschiebungen im Säure-Basen-Haushalt kommt.

Hier bietet sich als Erklärung einer Vorschädigung, die in unseren Untersuchungen festgestellte trübe Schwellung der Tubulusepithelien an. Die Kurve des Standardbikarbonatsspiegels erscheint als eine Bestätigung des zunehmenden Verlustes der Reversibilität der trüben Schwellung durch Übergang in nekrotische Veränderungen der Tubuli contorti. Mit dem Übergang in die Nekrose kommt es bereits nach der 3. HO Phase zu einer teilweise irreversiblen Schädigung der Niere, die in den weiteren HO Phasen auf immer mehr Tubuli contorti übergreift.

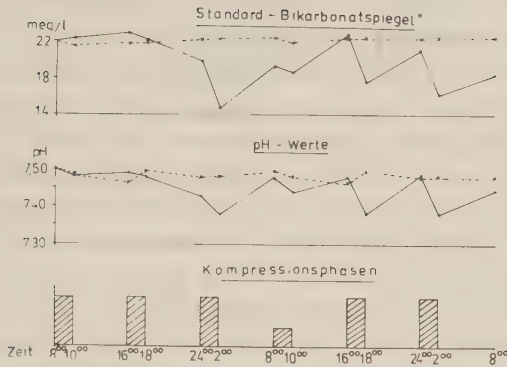


Abb. 12: Änderung des Standardbikarbonatspiegels und des pH-Wertes (nach LIEVEN et al.).

----- nicht behandelte Tiere; — behandelte Tiere.
 Zeit der Druckbehandlung.

Die sukzessive Abnahme des Standardbikarbonats und pH-Wertes ist deutlich zu erkennen. Auffällig ist die Normalisierung nach der 4. Behandlung mit Reduzierung des Druckes auf 2,8 ata.

Veränderungen bzw. Schädigungen der Kapillarendothelschlingen der Glomerula erlauben den Übertritt von Eiweiß in den Kapselraum. Das Eiweiß erscheint dann im Tubulus als hyaline Zylinder. Die absolute Menge des dem Körper verlorengehenden Eiweißes läßt sich hier natürlich weder bestimmen noch schätzen. Auch kann man keine Aussage darüber machen, in welchem Verhältnis diese Eiweißstoffe von den Zerfallprodukten der bereits erwähnten (bei Sauerstoffvergiftung auftretenden) Hämolyse oder in der Ratte physiologischerweise vorhandener Eiweißfraktionen stammen. Auch wenn die absoluten Mengen an Eiweiß, die verlustig

gehen, nicht erheblich wären, so müßten sie jedoch zusätzlich zu den ubiquitären Gefäßwandschäden durch Herabsetzung des colloid-osmotischen Druckes die allgemeine Ödemneigung begünstigen.

Bemerkenswert sind die deutlich geringeren Veränderungen der Nierenrinde in dem Gebiet nahe der Nierenkapsel. Eine Rolle könnten hier die gesonderte Gefäßversorgung (von der Nierenkapsel aus und nicht von der arteria renalis und ihren Ästen) sowie eine insgesamt etwas niedrigere Stoffwechselleistung spielen.

In den 3 letzten HO Phasen werden zunehmend auch an den Sammelrohren und den Überleitungsstücken Veränderungen gefunden, die denen am Tubulusepithel entsprechen. (Trübe Schwellung, Übergang in Nekrose, Eiweißzylinder und Eiweißspeicherung der Epithelzellen). Während der Beginn der trüben Schwellung der Tubulusepithelien schon nach der 2. HO Phase nachweisbar ist, wird die gleiche Schädigung der Sammelrohre und Überleitungsstücke erst nach der 3. HO Exposition sichtbar. Die Schädigung der Sammelrohre und Überleitungsstücke kommt deutlich später als die Schädigung der Tubuli contorti zustande. Wie bei der Lunge ist auch an der Niere die zunehmende Ausbildung perivascularer Ödeme zu beobachten. Die Verdickung der Bowman'schen Kapsel ist vornehmlich durch Ablagerung von Eiweiß zu erklären.

Von großem Interesse wären in dieser Versuchsanordnung Untersuchungen der einzelnen Nierenfunktionen wie z.B. Filtrationsrate, Resorptions- und Sekretionsleistung. Vermutlich würden solche Untersuchungen in Übereinstimmung mit den histopathologischen Ergebnissen dieser Arbeit stehen. Zu erwarten wäre zunächst eine Verminderung der Resorptions- und Sekretionsleistung der Niere bis hin zum Erliegen dieser Leistungen überhaupt.

In Analogie zu elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Lunge, Herz, ZNS kommt es auch bei den Epithelzellen der Niere zur Enzymblockierung und Coenzymverschiebung (BRANDT, ROTHSCHEK, WALTHER) und damit zu einer beträchtlichen Störung der Atmungskette bzw. des ATP Systems. Die aktiven Transportvorgänge der Niere müßten danach mehr und mehr zum Erliegen kommen.

4.4. Wechselwirkung zwischen Lunge und Niere

Die an der Lunge festgestellten histologischen Veränderungen zeigen, daß es auch bei der intermittierenden Anwendung des hyperbaren Sauerstoffes schon nach der 2. HO zu den charakteristischen Schädigungen kommt. Die am Tubulusepithel der Niere nach der 2. HO erhobenen Befunde sind im Sinne einer trüben Schwellung zu interpretieren. Ab der 4. HO finden sich Übergänge zur Nekrose. Diese dehnt sich im weiteren Verlauf auf immer mehr Tubulusepithelien aus. Somit ist an beiden Organen eine zunehmende Funktionsstörung zu erwarten.

Lunge und Niere nehmen bei der Regelung des Säure-Basen-Haushaltes eine zentrale Stellung ein. Bei einer Schädigung der entsprechenden Zellen (Tubulusepithelzelle, Alveolarepithelzelle) ist mit einer Störung im Säure-Basen-Haushalt zu rechnen. Die Niere versucht mit Hilfe ihrer Säure-Basen-Ausgleichsmechanismen, die sich vor allem in den Tubulusepithelien abspielen und zum großen Teil energieverbrauchender aktiver Transportvorgänge bedürfen, den pH-Wert im Normbereich zu halten. Dieser Mechanismus ist bei Schädigung der Tubulusepithelien zwangsläufig behindert.

Eine wesentliche Rolle im allgemeinen Ablauf der hyperbaren Sauerstoffvergiftung spielen früh einsetzende Funktionsschädigungen von Enzymen. (BRANDT, HAUGAARD, ROTHSCHEK, WALTHER). Diese ist gegeben durch eine Peroxydation (HAUGAARD, MORGAN et al.), die Wirkung freier Radikale (GERSCHMAN et al., MORGAN et al.) und die Oxydation von Sulphydrilgruppen (BOHR and BEAN,

JAMIESON and BRENK). Hiermit kommt es auch zu einer empfindlichen Störung der Atmungskette (BEAN, CHANCE et al., NASSERI et al. 1967). Diese Schädigungsmechanismen werden durch die zunehmende Acidose und damit Verlassen des pH Optimums für wesentliche Fermentreaktionen noch verstärkt.

Die Schädigungen an der Niere spielen sich vornehmlich an den Tubulusepithelien ab. So ist es verständlich, wenn diese den erhöhten Anforderungen bei der unzureichenden Energieversorgung - Sauerstoffutilisation wegen Störung der Atmungskette nur noch beschränkt möglich - sehr bald nicht mehr gewachsen sind. Dies zeigt sich zunächst in der noch reversiblen Schädigung nämlich der trüben Schwellung der Tubulusepithelien, die schon nach der 2. HO beginnt. Wenn die schädigende Einwirkung durch den hyperbaren Sauerstoff zu lange besteht, ist der Übergang in die Nekrose unvermeidbar. In den vorliegenden Untersuchungen ist dies nach der 3. HO zunehmend festzustellen. Die trübe Schwellung mit nachfolgender Nekrose greift nun ab der 4. bis 5. HO auch auf die Sammelrohre und Überleitungsstücke über. Die Folge ist eine zunehmende Acidose.

Die Schädigungen an der Lunge bedeuten alle eine Behinderung der Gasaustauschfunktion. Zunächst kommt es über eine direkte Sauerstoffwirkung an den Gefäßen (KÜHN und PICHOTKA) zu Verengungen, Stasen, Kapillarthrombosen (CEDERGREN et al., HAYEK, NASSERI et al. 1966, PENROD) und hiermit zu einer Verminderung des Lungenminutenvolumens (CALDWELL et al.). Ein erhöhter Diffusionswiderstand durch die Verbreiterung der Alveolarsepten und die Verminderung der Atemoberfläche infolge zunehmender Ausbildung von Atelektasen behindern den Gasaustausch zusätzlich (KÜHN und PICHOTKA). Auch soll auf die Schädigung des "Surfactant" an dieser Stelle hingewiesen werden.

Parallel hierzu verläuft eine Verringerung des Atemminutenvolumens durch Störungen der Regelkreise für die Ventilation der Lunge: im Sinne einer Senkung des Atemminutenvolumens wirken sich z.B. die hohe Sauerstoffkonzentration am Chemorezeptor des Glomus caroticum aus (BURGER). Depressiv auf das Atemzen-

zentrum selbst wirken die zunehmende Acidose und auch die zunehmende Kohlendioxidanreicherung. Zusätzlich wird die acidotische Stoffwechsellaage durch die bei den relativ früh auftretenden generalisierten Krampfanfällen entstehenden sauren Stoffwechselprodukten (Milchsäure u.s.w.) weiter verschlechtert.

Diese Wechselwirkungen zwischen Lunge und Niere - im Hinblick auf die in diesem Beitrag erhobenen Befunde - sind in Abbildung Nr. 13 schematisch dargestellt. Eine genaue zeitliche Zuordnung läßt sich an Hand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse allein nicht vornehmen. Betrachtet man aber die blutchemischen Untersuchungen von LIEVEN et al., die am gleichen Tiermaterial erhoben wurden, so ist auf die decompensierte Acidose nach der 3. und 5. HO hinzuweisen. Beide Befunde - Acidose (v. LIEVEN) und Morphologie - stimmen im Schweregrad und vor allem im zeitlichen Verlauf sehr gut überein und bestätigen somit dem Grunde nach die in Abbildung Nr. 13 aufgezeigten Abläufe.

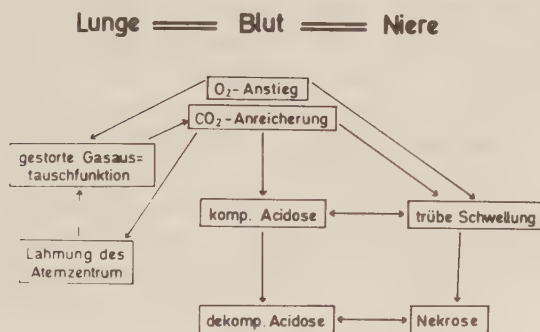


Abb. 13: Wechselwirkung zwischen Lunge und Niere bei der hyperbaren Sauerstoffvergiftung.

Zur Erklärung des Schemas siehe voranstehenden Absatz.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Vierzig männliche Ratten wurden 6 Kompressionsphasen zu je 2 Stunden bei 3,8 ata und 97 - 98% Sauerstoff (HO) im Abstand von 6 Stunden ausgesetzt. Gegenstand der Untersuchung waren histologische Veränderungen an Lunge und Niere. Man konnte Krampfanfälle, Lähmungen und vertiefte Atmung als typische Symptome der Sauerstoffvergiftung beobachten.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen an der Lunge zeigen, daß es bereits zu Beginn (nach der 2. HO) zu einer leichten Verdickung der Alveolarsepten, zu einer schwachen kapillären Hyperämie mit Bildung von kapillären Agglutinationsthrombosen und zu einer beginnenden emphysematischen Veränderung kommt. Daneben sind Atelektasen, interstitielle und perivasale Ödeme bis hin zu einem, in unserer Versuchsreihe nur gering ausgeprägten, intraalveolären Ödem vorhanden.

An der Niere findet man relativ früh (2. HO) Veränderungen vornehmlich am Tubulusepithel im Sinne einer trüben Schwellung. Nach der 3. HO kommt es von der zunächst reversiblen Schädigung der Tubulusepithelien zu einer zunehmend um sich greifenden irreversiblen Schädigung durch Übergang in eine Nekrose der Tubulusepithelien. Die Kapillarendothelschlingen werden in späteren Schädigungsstadien für Eiweiß durchlässig. Auch werden nach der 3. HO zunehmend zunächst reversible (trübe Schwellung) Veränderungen der Sammelrohre und Überleitungsstücke beobachtet, die nach den letzten HO Expositionen zu nekrotischen Veränderungen neigen. Die Hyperämie der kapillären und präkapillären Gefäßabschnitte ist deutlicher als bei der Lunge.

Die obengenannten Schäden an Lunge und Niere führen neben den direkten Sauerstoffwirkungen auf das Blut (Hb), die Atmungskette, die Chemorezeptoren und das Atemzentrum zu einer zu-

nehmenden Acidose. Diese zunächst kompensierte Acidose wird durch den Übergang der trüben Schwellung des Tubulusepithels in die Nekrose zur dekompensierten Acidose.

Bei der klinischen Anwendung der intermittierenden Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff sollte man neben den bisher vielfach beachteten und beschriebenen toxischen Auswirkungen auf die Lunge (und auf die übrigen Organe vornehmlich das ZNS) die früh einsetzenden Veränderungen an der Niere nicht vernachlässigen.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ANTHONY, A.J. Sauerstoffatmung, Blut und Kreislauf.
Luftfahrtmedizin 4, S. 11 (1939).
- ASHTON, N., Role of oxygen in the genesis of retro-
WARD, B., lental fibroplasia.
SERPELL, G. Brit. J. Ophthalm. 37, S. 513 (1953).
- AVERY, M. E., Surface phenomena in lungs in health
SAID, S. and disease.
Medicine 41, S. 503 (1965).
- BALENTINE, J. D., Central nervous system lesions in rats
GUTSCHE, B. B. exposed to oxygen at high pressures.
Amer. J. Path. 48, S. 107 (1966).
- BEAN, J. W. Effects of oxygen at increased pressures.
Physiol. Rev. 25, S. 1 (1945).
- BEHNKE, A. R. Problems in the treatment of decompression
sickness (and traumatic air embolism).
Ann. N. Y. Acad. Sci. 117, S. 843 (1965).
- BERGOFSKY, E. H., Response of regional circulations to
BERTUN, P. hyperoxia.
J. appl. Physiol. 21, S. 567 (1966).
- BERNE, R. M. Metabolic regulation of blood flow.
Circulat. Res. 14/15, Suppl. 1, S. 261
(1964).
- BERT, P. La pression barométrique. Recherches de
physiologie expérimentale.
Paris, Masson éditeur, (1878).

- BOEREMA, J. Die Behandlung des Gasödems mit hyperbarem Sauerstoff.
Wehrmed. Mschr. 10, S. 19 (1966).
- BOHR, D. F., Dehydrogenase activity in oxygen poisoning.
BEAN, J. W. Amer. J. Physiol. 131, S. 388 (1940).
- BRANDT, L. Enzymhistochemische Untersuchung am Hoden der Ratte nach hyperbarer Sauerstoffvergiftung.
Diss. Med. Fak. Mainz 1972.
- BROOKSBY, G. A., Effects of continuous exposure of rats to
DENNIES, R. L., 100% oxygen at 450 mmHg for 64 days.
STALEY, R. W. Aerospace Med. 37, S. 243 (1966).
- BRUMMELKAMP, W. H., Treatment of anaerobic infections (clostridial myositis) by drenching tissues with
HOOGENDIJK, J., oxygen under high atmospheric pressure.
BOEREMA, J. Surgery 49, S. 299 (1961).
- BURGER, G. J. Pulmonary mechanics associated with oxygen toxicity and a suggested physiological test for susceptibility to the effects of oxygen.
Aerospace Med. 38, S. 507 (1967).
- CAILLAR, J. du, Traitement par l'oxygène hyperbare des
PUECH, P., artériopathies des membres inférieurs.
SERRE, L., A propos de 88 cas.
LEFEVRE, F. Sem. Hop. Paris 54 S. 3150 (1968).
- CALDWELL, P. R. B., Changes in lung volume diffusing capacity
CEE, W. L., and blood gases in man breathing O₂.
SCHILDKRAUT, H. S., J. appl. Physiol. 5, S. 1477 (1966).
ARCHIBALD, E. R.

- CARRIER, O.,
WALKER, J. R.,
GUYTON, A. C. V. Role of oxygen on local autoregulation
of blood flow in isolated vessels.
Amer. J. Physiol. 206, S. 951 (1964).
- CEDERBERG, A.,
HELLSTEIN, S.,
MIÖRNER, G. Oxygen treatment and hyaline pulmonary
membranes in adults.
Acta Path. et Microbiol. Scand. 64,
S. 450 (1965).
- CEDERGREN, B.,
GYLLENSTEN, I.,
WERSÄLL, J. Pulmonary damage caused by oxygen poisoning. An electron-microscopic study in mice.
Acta paediat. (Upsala) 48, S. 477 (1959).
- CHANCE, B.,
JAMIESON, D.,
COLES, H. Energy-linked pyridine nucleotide reduction: inhibitory effects of hyperbaric oxygen in vitro and in vivo.
Nature 206, S. 257 (1965).
- CLEMENTS, J. A.,
BROWN, E. S.,
JOHNSON, R. P. Pulmonary surface tension and the mucous lining of the lungs: some theoretical considerations.
J. appl. Physiol. 12, S. 262 (1958).
- CROPP, G. J. A. Effects of high intra-alveolar O₂ tensions on pulmonary circulation in perfused lungs of dogs.
Amer. J. Physiol. 208, S. 130 (1965).
- DOWNEY, V. M. The use of overdecompression in the treatment of decompression sickness.
Aerospace Med. 34, S. 28 (1963).
- FARBER, S.,
WILSON, J. L. The hyaline membrane in the lungs.
Arch. path. 14, S. 437 (1932).

- GENDEBEN, I. van, Evaluation of the rapid recompression h.
WHAIT, C. L. pressure oxygenation approach to the tre
 ment of traumatic cerebral air embolism.
 Aerospace Med. 39, S. 709 (1968).
- GERSCHMAN, R., Oxygen poisoning and x-irradiation: a
GILBERT, D. L., mechanism in common.
NYE, S. W., Science 119, S. 623 (1954).
FENN, W. O.
- GILDER, H., Pulmonary surfactant synthesis: the effect
McSHERRY, C. K. of high oxygen tensions. In: Trapp, W. G.,
 Banister, E. W., Davison, A. J., Trapp,
 P. A.: O₂ 5 th. Int. Hyperbaric Congress
 Proceedings 1973.
 Simon Fraser University Burnaby 2, B. C.
 Canada, S. 73 (1974).
- GUYTON, A. C., Evidience for tissue oxygen demand as the
ROSS, J. M., major factor causing autoregulation.
CARRIER, O., Circulat. Res. 14/15, Suppl. 1, S. 61
WALKER, J. R. (1964).
- HART, G. B., The treatment of thermal burns with hyper-
THOMPSON, R. E., baric oxygen: A retrospective study.
DEFENBUSCH, F. L. J. St. Barnabas Med. Cen. 9, S. 16 (1972).
- HAUGAARD, N. Cellular mechanism of oxygen toxicity.
 Physiol. Rev. 48, S. 311 (1968).
- HAYEK, H. von Über reaktive Formveränderungen der Alveo-
 larepithelzellen bei verschiedenem Sauer-
 stoffangebot.
 Z. Anat. Entwickl. Gesch. 115, S. 436
 (1951).

- HUTCHINSON, J.,
KERR, M. M. Treatment of asphyxia neonatorum by hyperbaric oxygenation.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 117, S. 671 (1965).
- ILLINGWORTH, Ch. Arterial insufficiency and hyperbaric oxygenation.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 117, S. 706 (1965).
- JAMIESON, D.,
BRENK, H. A. S.
van den Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats.
Austr. J. exp. Biol. med. Sci. 40, S. 309 (1960).
- KANN, J. E.,
MENGEL, C. E.,
SMITH, W.,
DANO, M.,
HORTON, B. Oxygen toxicity and vitamin E.
Aerospace Med. 35, S. 840 (1964).
- KÜHN, H. A.,
PICHOTKA, J. Über die Morphogenese der Lungenveränderungen bei der Sauerstoffvergiftung.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 205, S. 667 (1948).
- LAMBERTSEN, C. J. Hyperbaric Oxygenation.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 117, S. 727 (1965).
- LAVOISIER, A. L. L'altération que prouve l'air respiré (1785). Mémoires sur la respiration et la transpiration des animaux.
Gauthier-Villars, Paris, (1929).
- LIEBEGOTT, G. Über Organveränderungen bei langer Einwirkung von Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment.
Beitr. path. Anat. 105, S. 413 (1941).

- LIEVEN, Th. A. von Probleme der Sauerstoffüberdruckbehandlung
unter besonderer Berücksichtigung des
Gasbrandes.
Diss. Med. Fak. Techn. Hochschule München
1970.
- LIEVEN, Th. A. von, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes bei
WALTHER, G., intermittierender hyperbarer Oxygenation
MAILLOT, K. von der Ratte.
Anesthesist 20, S. 98 (1966).
- LUFT, H. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Sauer-
stoffvergiftung der Ratte mit besonderer
Berücksichtigung histologischer Veränderungen
an Herz und Lunge.
Diss. Med. Fak. Mainz 1973.
- MATHE, M. L'oxygène hyperbare.
Revue cps Santé Armées 3, S. 491 (1966).
- McSHERRY, Ch. K., Effects of hyperbaric oxygen and hyperther-
PATTERSON, R. H., mia on cerebral ischemia: hyperbaric oxyge-
LANPHIER, E. H. nation.
Washington D. C.: Nat. Acad. Sci., Nat. Res.
Council 1966, S. 374.
- MENGEL, Ch. E., Effects of in vivo hyperoxia on erythrocytes.
KANN, H. E. III. In vivo peroxidation of erythrocyte
lipid.
J. Clin. Invest. 45, S. 1150 (1966).
- MORGAN, T. E., Alterations in pulmonary surface active
FINLAY, T. M., lipids during exposure to increased oxygen
HUBER, G. L., tensions.
FIALKOW, H. J. Clin. Invest. 44 S. 1737 (1965).

- NASSERI, M.,
BÜCHERL, E. S.,
WOLFF, J. Licht- und elektronenmikroskopische
 Untersuchungen über die Strukturveränderungen der Lunge nach Einwirkung hohen Sauerstoffdruckes.
Virchows Arch. path. Anat. 342, S. 190
(1967).
- NASSERI, M.,
KIRSTAEDTER, H. J.,
BÜCHERL, E. S. Experimentelle Untersuchungen über das
 Allgemeinverhalten und die morphologischen
Veränderungen unter hohem Sauerstoffdruck.
Virchows Arch. path. Anat. 341, S. 148
(1966).
- NEY, H. R. Therapeutische Probleme des Gasbrandes.
Wehrmed. Mschr. 10, S. 22 (1966).
- OTTO, H.,
FRYDL, V. Sauerstoff und seine Risiken.
Med. Klinik 66, S. 741 (1971).
- PANCHAL, N. M.,
BEEREL, F. R.,
WELS, P. B. Treatment of gas gangrene with hyperbaric
oxygen therapy. In: Trapp, W. G., Banister
E. W., Davison, A. J., Trapp, P. A.: O²
5 th. Int. Hyperbaric Congress Proceedings
1973.
Simon Fraser University Burnaby 2, B. C.
Canada, S. 229 (1974).
- PATTLE, R. E. Properties, function and origin of the lung
lining layer.
Nature 175, S. 1125 (1955).
- PENROD, F. E. Nature of pulmonary damage produced by
oxygen pressure.
J. appl. Physiol. 9, S. 1 (1956).

- PERRINS, D. J. D. Hyperbaric oxygenation of ischemic skin flaps and pedicles.
Hyperbaric medicine. Washington D. C. :
Nat. Acad. Sci., Nat. Res. Council 1966,
S. 613.
- ROBINSON, F. R.,
HARPER, D. T.
THOMAS, A. A.,
KAPLAN, H. P. Proliferative pulmonary lesions in monkeys exposed to high concentrations of oxygen.
Aerospace Med. 38, S. 481 (1967).
- ROTH, E. M. Space cabin atmospheres - Part 1 - oxygen toxicity. NASA SP-47 (1964).
- ROTHSCHENK, H. J. Enzymhistochemische Veränderungen in der Rattenmilz nach hyperbarer Oxygenation.
Diss. Med. Fak. Mainz 1973.
- RUEKERT, R. R.,
MÜLLER, G. C. Effect of oxygen tension on HeLa cell growth.
Cancer Res. 20, S. 944 (1969).
- SCHNAKENBURG, K. von Sauerstoffvergiftung.
Umschau 4, S. 116 (1970).
- SHARP, G. R. Application of oxygen at 2 atmospheres pressure in the treatment of acute anoxia.
Anesthesia 17, S. 83 (1961).
- SLUYTER, M. E. Die Behandlung von Kohlenmonoxydvergiftung mit der Überdruckkammer.
Therapie Woche 18, S. 1963 (1968).
- SMITH, G.,
IRVIN, T. T.,
NORMAN, J. N. The use of hyperbaric oxygen in burns.
In: Research in Burns. Livingstone.
Edinburgh 1966.

- SMITH, J. L. The pathological effects due to increase
of oxygen tension in the air breathed.
J. Physiol. London 24, S. 19 (1899).
- STADIE, W. C., Oxygen poisoning.
RIGGS, B. C., Amer. J. Med. 207, S. 84 (1944).
HAUGAARD, N.
- SUNSHIK, Fettembolie der Lunge bei einem Überdruck
SHIM, von 2 atü.
Med. Tribune 4, S. 12 (1969).
- WALTHER, G. Tierexperimentelle enzymhistochemische
Untersuchungen zur Sauerstoffvergiftung.
Nachweis einer Frühschädigung an Herz,
Leber, Niere.
Habilitationsschrift Med. Fak. Mainz 1972.
- WANDEL, Erfahrungsberichte über die hyperbare
SEEMANN, K. Therapie bei Notfällen am Schiffahrt-
medizinischen Institut in Kiel-Kronshagen.
(1968-1969).
- WARD, M., Frostbite: General observations and report
GARHAM, J., of cases treated by hyperbaric oxygenation.
SIMPSON, B., Proc. Roy. Soc. Med. 61, S. 787 (1968).
MORLEY, G. H.,
WINTER, J.
- WEIBEL, E. R. Toxische Auswirkungen erhöhter O₂ -Spannung
auf die Lunge.,
Symposium über Lungenveränderungen bei
Langzeitbeatmung.
14-16 Okt. 1971 Freiburg.

- WELCH, B. E., Time concentration effects in relation to
MORGAN, T. E., oxygen toxicity in man.
CLAMAN, H. G. USAF School of Aerospace Med. Review 9,
S. 1 (1963).
- YOUNG, J. M. Oxygen poisoning in a hyperbaric environ-
ment.
J. of the Royal Naval Medical Service 56,
S. 39 (1970).
- ZIRKLE, L. G., Studies of oxygen toxicity in the central
MENGEL, Ch. E., nervous system.
HORTON, B. D., Aerospace Med. 36, S. 1027 (1965).
DUFFY, E. J.

Herrn Professor Dr. med. H. Leithoff danke ich für die Überlassung des Themas. Großen Dank schulde ich Herrn Professor Dr. med. G. Walther für seine bereitwillige Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit und der Durchführung der Versuche.

